

Aus dem Strahleninstitut/-klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Heinz Oeser

Wert und Ergebnisse der
Hypopyhsenspickung
beim metastasierenden Mammakarzinom

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Schuchardt, Ernst
aus Berlin

1967

Aus dem Strahleninstitut/-klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Heinz Oeser

Wert und Ergebnisse der
Hypopyhsenspickung
beim metastasierenden Mammakarzinom

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Schuchardt, Ernst
aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med.Alfred N.W i t t

Referent: Professor Dr.med.Heinz O e s e r

Korreferent: Professor Dr.med.Georg H ö r m a n n



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 6.September 1967

WERT UND ERGEBNISSE DER

HYPOPHYSENSPICKUNG BEIM METASTASIERENDEN

MAMMAKARZINOM

I N H A L T S A N G A B E

	Seite
1. Behandlungsgrundsätze beim metastasierenden Mammakarzinom	1
2. Beziehungen zwischen Tumorerkrankung und Endokrinum (Geschichtlicher Abriß und therapeutische Nutzung)	2
3. Bedingungen für eine hormonale Tumorbeflussung	6
4. Therapiepläne zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms	7
5. Kritische Gegenüberstellung von anderen Verfahren zur Hypophysenausschaltung und dem durch Au ¹⁹⁸	8
6. Methode der Hypophysenspückung mit Radiogold	11
7. Strahlenphysikalische Eigenschaften von Au ¹⁹⁸ und deren kritischer Vergleich mit Y ⁹⁰	12
8. Zur Beziehung zwischen radioaktiver Menge des Implantates und örtlichem Nekroseumfang bzw. therapeutischem Erfolg	13
9. Indikationen und Kontraindikationen der Spückung mit Au ¹⁹⁸	16
10. Fragestellung	16
11. Charakteristik des Krankengutes	17
12. Ergebnisse der Hypophysenspückung mit Au ¹⁹⁸	20
a) Behandlungserfolge und Diskussion	20
b) Komplikationen und Diskussion	24

13.	Beziehungen zwischen subjektivem Spickungsergebnis und der Überlebens- dauer	29
14.	Zusammenhang zwischen Hypophysen- spickung und fraglicher Lebensver- längerung	30
15.	Prognostisch entscheidende Faktoren für die Überlebensdauer von Mamma- karzinompatienten	33
16.	Bilddokumentation an Hand eines Krankheitsfalles	35
17.	Zusammenfassung	39
18.	Literaturhinweis	40

1. In der Behandlung des noch nicht metastasierten Mammakarzinoms gilt die chirurgische Therapie mittels radikaler Tumorentfernung nach der heute dominierenden Ansicht als kausal, wobei die Krebserkrankung als primär lokales Geschehen betrachtet wird. Die Radikaloperation in den Frühstadien hat in Verbindung mit einer strahlentherapeutischen Vor- und Nachbehandlung im gegenwärtigen Behandlungsvermögen die sichersten und zahlenmäßig besten Ergebnisse. Diese Feststellung bedarf jedoch der Ergänzung mit der von OESER u. ALBRECHT (29) kürzlich gegebenen Interpretation: Von der Konzeption einer "determinierten Heilchance" ausgehend, die besagt, daß vor allem der Tumorbefund zu Behandlungsbeginn das Ausmaß des überhaupt möglichen Heilerfolges festlegt, kommen sie zu der statistisch signifikanten Aussage, daß alle bisher bekannten Behandlungsmethoden bei erwiesener Radikalität und gleichem Tumorbefund zum Therapiebeginn keine abweichenden Ergebnisse zeitigen können. Das gilt auch für die primäre Strahlenbehandlung bei entsprechender Indikation. Diese Feststellung bedeutet für die Praxis, daß durch Kombination von verschiedenen therapeutischen Methoden ein Summationseffekt, resultierend aus der Addition der günstigen Therapieerfolge der Einzelverfahren, nicht erzielt werden kann. Bestenfalls können sich die aus der mangelnden Radikalität der Primärbehandlung ergebenden Resultate durch die Kombination mit einer radikalen Sekundärmaßnahme zu jenem günstigen Heilerfolg komplettieren, den der Ausgangsbefund überhaupt möglich werden läßt, welcher jedoch nicht übertroffen werden kann. Andererseits können die Resultate bei maximal wirksamer Radikalität der Primärmaßnahme durch eine Kombinationsbehandlung hinsichtlich des Ablaufs der Brustkrebserkrankung nicht gesteigert werden.

Mit eintretender Metastasierung wird die Therapie des Mammakarzinoms symptomatisch. Die reinen chirurgischen Möglichkeiten engen sich dann auf Palliativoperationen ein (einfache Mastektomie, Elektrokoagulation) und auch die Bestrahlung kann nur noch Symptome beseitigen oder mindern, eventuell lebensverlängernd wirken und diesen Zeitraum subjektiv erträglicher gestalten. Das Grundleiden seinerseits wird jedoch nicht beseitigt. Die Verwendung von chemotherapeutischen Mitteln kann ebenfalls symptomatische Erfolge bringen, sie verhindert aber nicht die Progredienz oder das Auftreten von Metastasen, welche für den Patienten dann schicksalsbestimmend werden. Die modernen Therapiepläne zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms sind Spiegelbilder einer interessanten Entwicklung ärztlichen Forschens und Handelns auf der Suche nach neuen Wegen, das Leben der Kranken zu verlängern und lebenswerter zu gestalten.

2. Die Erkenntnis, daß zwischen bestimmten Tumoren und dem endokrinen System Zusammenhänge bestehen, begann sich anzudeuten, als 1836 COOPER auf den Sachverhalt hinwies, daß prämenstruell die Symptomatik des Mammakarzinoms stärker hervortritt, um sich postmenstruell wieder abzuschwächen. SCHINZINGER empfahl 1889 aus dieser Beobachtung heraus die Oophorrektomie, welche dann 1896 von BEADSON erstmalig ausgeführt wurde und eine Wachstumshemmung des Tumors bewirkte.

1904 begann COURCELLES mit der perkutanen Beckenbestrahlung zur Ausschaltung der Ovarien. Die Tierexperimente LACASSAGNE's (1938) ergaben dann eine theoretische Fundierung der empirisch gefundenen Phänomene.

Diese Versuche zeigen, daß hohe Gaben von Follikelhormon die Entstehung des Brustkrebses begünstigten. ULRICH u. LOOSER stellten fest (35), daß die Wirkung der Östrogene in einem fortgesetzten Proliferationsreiz auf das Brustdrüsengewebe besteht und führten dann 1939 die Androgenbehandlung ein. Die Kastration, verbunden mit der Gabe gegengeschlechtlicher Hormone, bringt in rund 20 % der Fälle von metastasierendem Mammakarzinom eine deutliche Besserung, die jedoch nur 2 bis 3 Jahre anhält, während dann die Metastasenreaktivierung einsetzt. (6)

Tierversuche, die 1939 von WOOLEY u. Mitarb. durchgeführt wurden, zeigten, daß bei Mäusen, welche unmittelbar post partum gonadektomiert worden waren, die Nebennierenrinde (NNR) eine Hypertrophie erfuhr, und außerdem die Rate maligner Mammatumoren anstieg. Diese Ergebnisse ließen 1945 HUGGINS u. SCOTT folgern, das Tumorstadium des Mammakarzinoms beim Menschen, in Sonderheit nach einer natürlichen oder künstlichen Menopause, könnte durch eine konsekutiv - excessive Produktion von Sexualhormonen, welche die NNR vikariierend produziert, stimuliert werden. LUFT, OLIVECRONA und IKKOS stellten 1957 die Beobachtung der Exazerbation der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt des Menopauseneintritts heraus. Diese Beobachtungen und Überlegungen erfuhren 1945 ihren therapeutischen Niederschlag wiederum durch HUGGINS u. SCOTT, welchen die erste erfolgreiche Adrenalektomie gelang. 1926 hatte jedoch schon STEPHAN über gute Ergebnisse bei inoperablen Karzinomen durch operative NN-Reduktion berichtet. Der totalen Adrenalektomie folgen, wie 1952 HUGGINS u. BERGENSTAL berichteten, eine Wachstumshemmung der Tumoren. Die postoperative Substitution wurde später durch die Applikation synthetischer NNR-Hormone bedeutend erleichtert. Auf Dauer konnte eine Tumorstadiumshemmung jedoch nicht erreicht werden, eine Tat-

sache, deren Ursache u.a. in der Bedeutung von vorhandenem aberrantem NN-Gewebe liegen soll, die von GRAHAM mit einer Häufigkeit von 30 % angegeben wurde.

Nachdem der Gang therapeutischer Bemühungen von der Primärbehandlung am Entstehungsort des Tumors über die Beeinflussung der Gonadenfunktion zur Ausschaltung der Nebennieren geführt hatte, erscheint retrospektiv die Überlegung, die Hypophyse als endokrines Regulationszentrum in die Therapie einzubeziehen, folgerichtig. Den ersten Versuch einer Hypophysenoperation, jedoch aus anderer Indikation, unternahm HORSLEY schon 1904. Die erste Operation an der gesunden Hypophyse geht 1936 auf CHABANIER u. Mitarb. zurück bei einem Patienten, der an schwerem Diabetes mellitus litt. Fast gleichzeitig zerstört VAN WAGENEN den Hypophysenvorderlappen (HVL) durch Elektrokoagulation bei einem Fall von Simmondscher Kachexie. Wiederum deckten Tierversuche Beziehungen zwischen der Hypophyse und der Krebserkrankung auf. 1932 ergaben die Experimente von BALL u. SAMUELS, daß die nach einer Hypophysektomie transplantierten Tumoren in dem betreffenden Tier verlangsamt wachsen. 1937 berichtete LACASSAGNE über Versuche an Tieren, nach denen Teer- und Benzpyrenkarzinome viel seltener entstehen, wenn die Tiere vorher hypophysektomiert worden waren. MOON u. Mitarb. zeigten 1951 in Experimenten die tumorwachstumsfördernde Bedeutung des somatotropen Hormons des HVL und wiesen auf das mögliche Vorhandensein weiterer stimulierender Hormonfraktionen hin.

Der Weg einer ausschließlich radiologischen Behandlung der Hypophyse sei hier nur skizziert.

1909 unternahm GRAMEGA die erste perkutane Hypophysenbestrahlung. Durch konventionelle Stehfeldbestrahlung mußten jedoch wegen der strahlengeometrisch ungünstigen Topographie des Organs und der erforderlichen hohen Strahlendosen erhebliche Nebenwirkungen hingenommen werden. Erst die Anwen-

dung schneller Elektronen brachte günstigere Ergebnisse, jedoch ist es auch für die perkutane Hypophysenbestrahlung mit dem Synchrozyklotron nicht möglich, entsprechend hohe Strahlendosen an das Organ zu bringen, ohne die Umgebung(Chiasma)zu schädigen. Eine weitere Methode, die Hypophyse nach operativer Freilegung durch Ultraschall zu zerstören, 1963 von HICKEY u. Mitarb. (21) angegeben, wurde jedoch von den Autoren als nicht geeignet wieder verlassen.

Ein rein chirurgisches Vorgehen bestand in der perkutanen Hypophysenelektrokoagulation, die BAUER 1948 bei einem Hypophysentumor anwandte. Später erweiterte er die Indikation dieses Eingriffs auch auf das metastasierende Mammakarzinom. Die von LE BEAU und OLIVECRONA unabhängig voneinander 1953 angegebene Hypophysektomie und die von RUSSEL 1956 berichtete Methode der Hypophysenstieldurchtrennung sind ebenso ausschließlich chirurgische Vorgehen.

Hier soll eine therapeutische Richtung verfolgt werden, die in einer Kombination von chirurgischem, als Applikationsmodus und radiologischem Verfahren, welches Wirkungsursache wird, besteht. Im Prinzip werden auf chirurgischem Weg radioaktive Stoffe in die Hypophyse gebracht, welche eine strahlenbedingte partielle oder totale Nekrose des HVL bewirken. Bei dem operativen Vorgehen von HARPER u. Mitarb., die 1959 YTTRIUM⁹⁰(Y⁹⁰) transcranial in die Hypophyse einführten und bei SIMKIN u. Mitarb., welche 1955 radioaktives Chromphosphat intrahypophysär injizierten, war der chirurgische Anteil der Methode noch bedeutend. Gleiches gilt für RICHERT, der 1956 über die Implantation von radioaktivem Phosphormolybdat in Plexiglas-Kügelchen in die Hypophyse berichtete.

Bei den folgenden Verfahren reduzierte sich der chirurgische Teil auf eine perkutane Punktion zur Erreichung der Hypophyse in ihrem Sellabett. 1955 punktierten FORREST u. Mitarb. perkutan, transnasal-transsphenoidal die Hypophyse, um dort ein Radioisotop zu installieren. Gleichzeitig applizierten BAUER und KLAR perkutan, transthemoidal-transsphenoidal, radioaktive Goldseeds (Au^{198}) in die Hypophyse, nachdem bereits 1952 SINCLAIR auf die Verwendungsmöglichkeit dieses Isotops hingewiesen hatte. Unabhängig voneinander waren es 1956 GREENING und ELLIS, die als erste Radioisotope zur interstitiellen Hypophysenbestrahlung anwandten. Die perkutanen Spickungen der Hypophyse hatten natürlich eine gleichzeitige Durchleuchtung mittels hochentwickelter Bildverstärker zur Voraussetzung.

3. Heute wird zu den hormonabhängigen Krebsgeschwülsten neben dem Ovarialkarzinom und dem Seminom vor allem das Mamma- und Prostatakarzinom gerechnet. Jedoch ist nicht jeder Tumor der eben aufgezählten Arten hormonabhängig, zumindest zeigen sie eine starke Unterschiedlichkeit hinsichtlich ihrer Hormonabhängigkeit. So lassen etwa $2/3$ aller Mammakarzinome einen deutlichen Bezug zum endokrinen System erkennen. Die Zufuhr heterologer Hormone erwies sich bisher vorwiegend bei Mamma- und Prostatakarzinom als wirksam. Um einen therapeutischen Erfolg zu bewirken, setzt diese 'antihormonale' Therapie die erwähnte Ansprechbarkeit der Tumorzellen auf die Geschlechtshormone voraus. Es konnte gezeigt werden, daß Karzinome, deren Einzelzellen wenig entdifferenziert sind, also dem Ursprungsgewebe morphologisch noch sehr ähnlich erscheinen, hormonal beeinflusbar sind. Auf Adeno- und Gallertkarzinome können daher gegengeschlechtliche Hormone weit besser Wachstumshemmend wirken, als bei szirrhösen Krebsen. Über

den Wirkungsmechanismus gibt es nur Theorien. NATHANSON postuliert eine direkte Hemmung der Wachstumsimpulse der Tumorzellen, während andere Autoren einen indirekten Wirkungsweg annehmen. Danach soll die Zufuhr heterologer Hormone eine Minderung der Gonadotropinausschüttung der Hypophyse bewirken, die über eine zunehmende Bremsung zur Funktionseinstellung der Keimdrüsen führt. Da deren Hormone - synergistisch dem STH des HVL - das Wachstum des Brustdrüsengewebes stimulieren, soll ihre Minderung oder ihr Fehlen eine Wachstumshemmung nach sich ziehen. Die Vermutung, es existiere ein weiterer wachstumsfördernder von dem HVL produzierter Faktor, der nicht mit dem STH identisch sei, ist noch unbewiesen. Einen gewissen Wert zur Feststellung der Hormonabhängigkeit eines Tumors hat die Ausscheidung von Östrogenen und dem follikelstimulierenden Hormon. Der von SAEGESSER (35) vorgeschlagene Cortison-Test ist ebenfalls eine diesbezügliche diagnostische Möglichkeit.

4. Wie schon erwähnt, zeigt die vorangestellte abrißhafte Darstellung des geschichtlichen Werdegangs endokriner Beeinflussung des metastasierenden Mammakarzinoms Parallelen zu den heutigen Therapieplänen seiner Behandlung. LUFT scheidet in seinem Therapieplan die Patienten in solche vor und nach Menopauseneintritt. Sein therapeutisches Vorgehen gleicht im Prinzip dem BAUER's (bis auf die erste Etappe der Behandlung von Tumorträgerinnen in der Menopause, in der er die paradoxe Östrogentherapie empfiehlt), dessen methodischer Vorschlag jedoch umfassender ist. BAUER (3) unterteilt 4 Etappen, deren erste in doppelseitiger Ovariectomie in Kombination mit einer Androgenmedikation besteht. Die zweite Etappe macht die 'Synkarzinokolyse' aus, also die Strahlentherapie in

Verbindung mit zystostatischer Behandlung. Da in der NNR nach HUGGINS vikariierend Östrogene anstelle der ektomierten Ovarien gebildet werden, beinhaltet der vorletzte Schritt die doppelseitige Adrenalektomie, während die Hypophysenausschaltung den vierten Behandlungsabschnitt ausmacht.

5. Für die Hypophysenausschaltung sind nun unterschiedliche Verfahren angegeben. Der von BAUER und KLAR angegebenen Methode der perkutanen intrasellären Implantation von radioaktivem Gold sollen sie kritisch gegenübergestellt werden.

Der perkutanen Elektrokoagulation ist ihre unsichere Dosierbarkeit entgegenzuhalten (4).

Bei der rein radiologisch-externen Bestrahlung der Hypophyse mittels konventioneller Stehfeld- und Pendelbestrahlung führen erst Herddosen von mehr als 10 000 rad (1) oder gar mehr als 25 000 rad (37) zu einer unvollständigen jedoch histologisch faßbaren Organnekrose. Die Ergebnisse in Hinsicht auf die Indikation sind zwar befriedigend, aber die hohe Strahlenbelastung, der die Hypophyse umgebenden Hirn- und Hirnnervenanteile führen zu entsprechenden Schäden oder gar Ausfällen als Bestrahlungsfolge.

Die Anwendung des Zyklotrons (1956) verschob diese Relation zugunsten des angestrebten Therapiezieles. Diese den anderen Verfahren gegenüber nunmehr konkurrenzfähigen Erfolge bedingten ihrerseits notwendig einen erheblichen maschinellen Aufwand. BAUER lehnt die Hypophysenzerstörung durch Röntgenstrahlen, Kobaltbestrahlung, Beschuß mit Alphapartikeln oder Protonenstrahlen der möglichen Begleitschäden wegen ab (1).

Die Ultrabeschallung der Hypophyse nach operativer Freilegung derselben ergibt zwar eine teilweise Zerstörung

der Adenohypophyse mit zentraler Vernarbung, jedoch wurde auch die Neurohypophyse teilweise vernichtet. Da in keinem Fall eine Besserung der Karzinomsymptomatik und in zwei Fällen sogar eine Verschlechterung resultierte, wurde diese Methode wieder verlassen (20). Die operative Durchtrennung des Hypophysenstiels führt zu einer ischämischen Nekrose unterschiedlicher Ausdehnung mit befriedigendem subjektivem Erfolg (33), sie ist andererseits wie alle operativen Verfahren durch deren Operationsmortalität belastet.

Gleiches gilt für die Hypophysektomie. Naturgemäß ist das Ausmaß der Hypophysenausschaltung hier von allen Methoden am weitgehendsten. Sie beträgt 90 bis 100 % (7). BEHRINGER u. Mitarb. (7) empfehlen diesen Weg, da die Remissionen an Zahl und Dauer am größten sind bei geringerer Gefahr an Liquorfisteln. Die besten Ergebnisse werden an Patientinnen vor der Menopause erzielt (12) - eine Beobachtung, die nicht unwidersprochen war (20)-, deren Tumorsymptome bereits vorher auf Hormongaben oder Ovariectomie günstig reagierten. Eine andere Indikationsstellung ist von zweifelhaftem Wert (16). Für diesen eingegengten Patientenkreis wird eine Regressionshäufigkeit von 80 % angegeben - als Primärmaßnahme bei älteren Patienten lediglich 30 % - (20), während nach (16) alle Kranken zusammengekommen 30 bis 40 % Regressionen zeigen. Außerdem sehen (12) eine Beziehung zwischen Erfolgsquote und Ausmaß des metastasenfrenen Zeitraumes: je länger das Intervall vom Primärtumor bis zum Auftreten morphologisch faßbarer Metastasen war, desto günstigere Ergebnisse ergab die Hypophysektomie. Diese Beobachtung weist auf die Notwendigkeit einer genauen Tumordiagnostik (Malignitätsgrade, Tumorverdopplungszeit) hin (18, 19, 31), ohne die eine Auswertung von Behandlungsergebnissen ohne sichere

Beweiskraft bleibt.

Bei kritischer Betrachtung der Komplikationen der Hypophysektomie ist an erster Stelle auf die relativ hohe Mortalitätsziffer zu verweisen. Sie beträgt bis zu 18,1 % (1). Diese Zahlen lassen doch an das Postulat BAUER's denken, das "ein a priori palliativer Eingriff in der Summe der Fälle nicht gefährlicher als die Grundkrankheit selber sein darf" (4). Die Gefahr der Liquorfistel ist zwar geringer, jedoch sind die Anzahl bleibender Fisteln, die von der Hypophysenspickung mit radioaktiven Seeds rühren, sehr klein (beispielsweise ergab die Spickung von den Patienten nach (8) zwei bleibende Liquorfisteln und die Heidelberger Forschergruppe um BAUER spricht nur von 'vorübergehenden' Liquorfisteln). Der Umfang der Hypophysenausschaltung ist durch eine Hypophysektomie am größten. Das Bemühen, die 100%ige Funktionseinbuße zu erreichen, konnte auf Tierexperimente verweisen, in welchen nach Entfernung von 70 % des HVL eine übereinstimmende Veränderung des Gewichts und des histologischen Bildes der Gonaden, der NNR und der Schilddrüse nicht eintrat, und erst die Elimination von 90 % stets reproduzierbare Gonadenmangelsymptome bei noch intakter NNR-und Thereoideahistologie zur Folge hatte.

OLIVECRONA meinte, nur eine vollständige Hypophysenausschaltung sei hinsichtlich der Karzinomtherapie erfolgversprechend (13). Das Ziel möglichst vollständiger Ausschaltung der Hypophyse schien hiernach therapeutisch notwendig zu sein. Die Erfahrung der Hypophysenzerstörung durch radioaktive Implantate an einem großen Patientengut erwies jedoch, daß zur Erreichung eines Therapieerfolges die morphologische Totalausschaltung des HVL nicht notwendig ist (23, 36, 39), damit effektiv eine 'funktionelle Hypophysenelimination' resultiert.

Für die Hypophysektomie besteht zudem eine Kontraindikation, deren Nichtbeachtung die schon vorher relativ hohe operationsbedingte Mortalität noch vergrößert. Sie umfaßt nach BÜTOW intrakranielle Metastasen, massive intrapulmonale Metastasierung mit ernsthafter Verminderung der Vitalkapazität und Leberinsuffizienz infolge Tumorabsiedlung (13).

Der Autor macht den Allgemeinzustand des Patienten zum entscheidenden Kriterium, ob eine Hypophysektomie oder die interstitielle Bestrahlung durch ein installiertes Radioisotop indiziert erscheint. Die Spickung mit Au¹⁹⁸ schließt einen umfassenderen Anwendungsbereich als die Hypophysektomie ein, da bis auf einen extrem schlechten Allgemeinzustand eine eigentliche Kontraindikation nicht besteht, während bereits ein schlechter Allgemeinzustand die Hypophysektomie als Behandlungsmethode ausschließt. Für die Hypophysenspickung besteht eine Kontraindikation im strengen Sinne auch nach (17) nicht. Wenn sich die Patientin jedoch noch nicht oder weniger als 5 Jahre in der Menopause befindet, soll erst die Beeinflussung der Metastasen durch eine Ovariectomy abgewartet werden. (8) sahen keine Besserung der Karzinomsymptomatik im Finalstadium der Erkrankung.

6. Am Strahleninstitut der FU Berlin wurde in Zusammenarbeit mit der Neurologisch-Neurochirurgischen Klinik (Vorstand: Prof. Dr. med. A. Stender) die von BAUER und KLAR angegebene Methode der Hypophysenspickung angewandt. Die operationseinleitende Intubationsnarkose bedeutet die einzige eingriffsbedingte Belastung des Patienten (36). Der rechte Augenbulbus wird nach Lateral gedrückt und die mediale Wand der Orbita wird in Lidspaltenhöhe perkutan paranasal oberhalb der Lig.pal.

med. mittels Pfriem durchstoßen, wobei die Gefahr der Verletzung der Angularisgefäße besteht.

Unter laufender röntgenologischer Kontrolle mittels Bildwandler in mindestens zwei Ebenen wird dann eine Spezialpunktionskanüle in der Sagittalebene unter einem Winkel von ca. 6° zur Medianebene des Gesichtes rechts lateral durch die Siebbeinzellen bis in Keilbeinhöhe mittels leichter Hammerschläge vorgetrieben. Dabei ist zu beachten, daß nach langzeitiger Gabe heterologer Hormone der Weg durch die kompakter gewordene Knochensubstanz erschwerter sein kann, als die sonst zu erwartende senile Osteoporose älterer Frauen vermuten läßt (2). Die Nadelspitze wird nun 3 bis 5 mm in die Sella turcica unter Bildwandlerkontrolle (Schädelbasiseinstellung) vorgeschoben. Jetzt wird der Mandrin entfernt. Sollte zu diesem Zeitpunkt eine Blutung aus der Kanüle erfolgen, so ist der Mandrin wieder einzuführen und der natürliche Blutungsstillstand abzuwarten. Ein eventuell eintretender Liquorfluß wird durch geringfügiges Verschieben der Kanüle zum Sistieren gebracht. Durch die Kanüle werden nun die Au^{198} -Seeds (2-4 Stück, je nach spezieller Aktivität) in die Hypophyse implantiert. Auf Empfehlung von (8) sollen diese Implantate in den vorderen und basalen Anteil der Sella gebracht werden, da die Gefahr einer Liquor-fistel sich so verringert. Ebenso bringen (39) die Seeds 1 bis 2 mm über dem vorderen Sellaboden an, um die Hirnnervengefährdung minimal zu gestalten.

7. Das künstlich radioaktive Gold mit der Ordnungszahl 79 und dem Atomgewicht 198 sendet beta- und gamma-Strahlen aus. Der beta-Anteil der Strahlung wird durch die den radioaktiven Draht umhüllende inaktive Gold- oder Platinkapillare fast vollständig abgefiltert (5, 8, 35, 36), so daß nahezu ausschließlich die gamma-Strahlung

therapeutisch wirksam wird. Die Energie der gamma-Strahlen beträgt 0,41 MeV (die der beta-Strahlen 0,34, die maximale 0,96 MeV) bei einer Halbwertszeit von 64 Stunden. Die Aktivität der Seeds ist nach 16 Tagen praktisch erloschen (4). Sie hat sich dann auf $< 1\%$ der Anfangsradioaktivität reduziert.

Es sind zur radiologischen Hypophysenausschaltung verschiedene Radionuklide in unterschiedlicher Form an die Hypophyse herangebracht worden. Die heute vorwiegend benutzten sind Yttrium (Y^{90}) und das schon erwähnte Goldisotop (Au^{198}).

In einer Untersuchung über die räumliche Strahlenverteilung um Y^{90} - und Au^{198} - Seeds, mit Hilfe der Film-dosimetrie gemessen, konnten SCHEER u. Mitarb. (35) keine eindeutige Überlegenheit eines der getesteten Isotope herausstellen. (Y^{90} ist ein reiner beta-Strahler mit einer mittleren Energie von 0,9 MeV - maximal 2,3 MeV - und einer Halbwertszeit von 2,4 Tagen bei einer Ordnungszahl von 39 und dem Atomgewicht 90). Der Dosisabfall von Y^{90} verläuft mit wachsendem Abstand von der Strahlungsquelle erheblich steiler als beim Au^{198} , ein Ergebnis, das durch die Korpuskulareigenschaften der beta-Strahlen des Y^{90} bedingt ist. Um eine genügend umfangreiche Nekrose des HVL zu erzielen, müssen Y^{90} Seeds mithin exakter in der Hypophyse verteilt werden als Radiogold.

Die Autoren schlagen das Einbringen von zwei Seeds jeweils 3 mm rechts und links der Mittellinie vor, da die größte seitliche Hypophysenausdehnung rund 14 mm beträgt. Das zweimalige Einführen der Kanüle vergrößert jedoch die Komplikationsgefahren: die Rate postoperativer Fälle von Meningitis und Liquorfisteln liegt höher als beim Au^{198} . Dafür kann beim Yttriumisotop der Strahlenschutz für den Operateur vereinfacht werden, da die verwandte Aktivität eine Größenordnung niedriger als beim Au^{198} ,

und die Bremsstrahlung, die allein nach außen dringt, mengenmäßig weit unter der Quantität der gamma-Strahlung des Radiogolds bleibt. Werden nun die beiden Punkte geprüft, in denen sich das Au^{198} als unterlegen erweist, so ist aus statistischen Erhebungen ersichtlich, daß die vermehrte Strahlenbelastung der extrahypophysären Gebiete - im speziellen Fall der Optikusregion - bei ungefähr 200 mit Au^{198} gespickten Patienten keinen Visusschaden verursachte (35). Die Strahlungsintensität selbst wird von (33) mit 10 000 bis 20 000 rad am Chiasma hypophysenwärts und von (4) mit 500 rad an den Nn.optici angegeben. Unmittelbar neben den implantierten Goldseeds beträgt die Strahlungsquantität 100 000 rad, während am Sellarand 10 000 rad gemessen wurden (4). (27) vertreten die Meinung, Chiasmaschäden seien neben der Fistelgefahr bei Au^{198} seltender als beim Yttriumsotop.

Hinsichtlich des Hinweises auf die notwendig größeren Strahlenschutzmaßnahmen bei Radiogoldseeds ist auf GREENING zu verweisen, der sogar mit unabgeschirmten Seeds arbeitete, da die Strahlung eine zu geringe Reichweite hat, um praktisch wirksam zu werden.

(5) heben summarisch die Vorteile heraus, welche Au^{198} als Spickungsmaterial auszeichnen: das kurzlebige Isotop kann unter Augenkontrolle relativ risikolos in die Hypophyse implantiert werden, wobei Abweichungen der Seeds von der therapeutisch wirksamsten Lage relativ geringe Einwirkungen auf die Dosisleistung in der Peripherie haben. Außerdem sind die Implantate bezüglich der Aktivität exakt zu variieren. So gab die Strahlenklinik der FU Berlin der Au^{198} - Implantation wegen der geringeren Gesamtkomplikationsgefahren bei nur minimal unterlegener Rate an objektiven Besserungen gegenüber Y^{90} den Vorzug.

8. Die Beziehung zwischen der gesamten Strahlendosis der Implantate und dem Umfang der erfolgenden Nekrose des HVL haben mehrere Autoren untersucht. (39) sahen bei 45 mCi eine Totalnekrose von 5 mm um die Seeds. Nur die Peripherie des HVL und die Neurohypophyse im ganzen waren gesund. (17) berichteten über eine sphärische Nekrose von 10 mm Durchmesser bei einer Gesamtaktivität von 40 mCi. Mit dieser Dosis sei eine totale Nekrose nicht zu erreichen.

Nach (32) resultierte eine komplette Nekrose in einem Gebiet, in dem 70 000 rad an Strahlungsquantität herrschte. Diese Angaben beziehen sich alle auf Au^{198} .

(8) verwandten Radiogoldseeds in Dosen von 30 bis 50 mCi und erhielten eine Zerstörung von 30 bis 50 % der Adenohypophyse. Bei Doppelspickungen wurden $\frac{2}{3}$ des HVL nekrotisch. Bei Anwendung von Y^{90} (25 mCi) erfaßte die Nekrose den gesamten HVL bis auf einen intakt erscheinenden Randsaum. Um die Nekrose bildete sich eine hämorrhagische Randzone, jedoch ohne leukozytäre Demarkation. (41) berichtete über 14 Autopsien (13 Au^{198} , 1 Y^{90}), an denen er nur unvollständige Nekrosen sah. Die Strahlendosis betrug an deren Rand 70 000 rad. Überlebende Zellen befanden sich um die Gefäße und am intakten Kapselrand. Er schloß auf gleich große Strahlenempfindlichkeit der Zellen und konnte im überlebenden Gewebe nie Mitosen nachweisen.

(23, 36, 39) stellten schließlich heraus, daß die Adenohypophyse histologisch nicht vollständig zu fehlen brauche, um gute Erfolge zu erzielen. Diese Ansicht wurde bestätigt (33).

Damit wurde das Problem des Verhältnisses von implantierter radioaktiver Menge und resultierendem Therapieerfolg aufgeworfen. (23, 36) sahen mit einer Radioaktivität von 12 mCi ungefähr gleiche Resultate wie bei 45 mCi. Auch die

Ergeb-

nisse von (8), welche 30mCi bzw. 50 mCi implantierten, stimmten annähernd überein. Die Steigerung der Strahlenquantität über die allgemein verwendete Menge von 45 mCi hinaus findet nicht in einer Verbesserung des angestrebten Behandlungserfolges seinen Niederschlag, sondern in Erhöhung der Komplikationsquote. Der analgetische Effekt der Hypophysenspückung tritt meistens schon zwei bis drei Tage nach dem Eingriff ein (23).

(14) und (17) stellten heraus, daß die Hypophysenspückung keine klinisch manifesten Hormonmangelsymptome bewirkt, EEG-Kontrollen zeigen keine abnormen Befunde und intellektuelle Einbußen traten nicht auf. Die behandelten Patienten sind meist euphorischer und leiden weniger an Depressionen als die nicht behandelten.

9. Die Indikation zur Hypophysenspückung mit radioaktivem Gold sind das hier nicht abgehandelte fortgeschrittene Prostatakarzinom, wenn Hormonbehandlung versagt, und das metastasierende Mammakarzinom als systematisch letzter Schritt der angegebenen Therapiepläne oder als Primärmaßnahme bei verschlepptem Tumorleiden. Eine Kontraindikation besteht nach (13, 17) nicht, wenn auch extreme Finalstadien den Eingriff fraglich werden lassen und Visceralmetastasen einen objektiven Behandlungserfolg nur in wenigen Fällen zeitigen.
10. Die Hypophysenspückungen von metastasierenden Mammakarzinomen der Strahlenklinik der FU Berlin wurden zuerst hinsichtlich der objektiven und subjektiven Ergebnisse sowie der Komplikationen des Eingriffs statistisch erfaßt. Es wurden dabei die Fälle von erwiesener pulmonaler Metastasierung gesondert ausgewertet. Dann werden die Beziehungen zwischen dem Behandlungserfolg und der

Überlebensdauer, in diesem Falle vom Zeitpunkt der Spickung an gerechnet, untersucht. Abschließend wird der Wert der Spickung in Hinsicht auf die Überlebensdauer von Mammakarzinomfällen überhaupt dargestellt, wobei die Überlebensdauer in dieser Untersuchung den Zeitraum vom Beginn der Primärtherapie bis zum Tode erfaßt. Als Vergleichsmaßstab dienten hierzu Patienten mit metastasierendem Brustkrebs, welche jedoch nicht der Hypophysenspickung unterworfen worden waren.

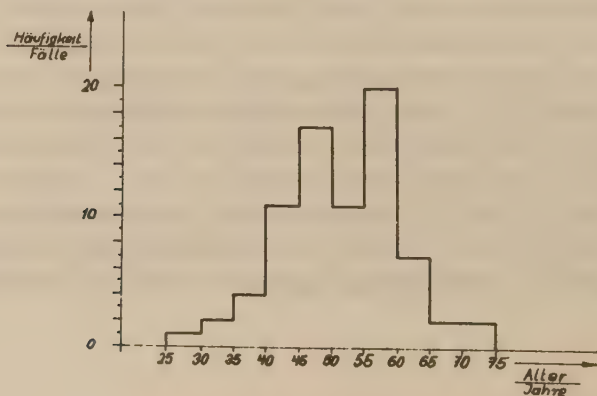
11. Das Krankengut umfaßt insgesamt 102 Hypophysenspickungen an 101 Patienten, da in einem Fall eine Zweitspickung stattfand. Der weitere Krankheitsverlauf nach dem Eingriff ist aus den Krankengeschichten von 88 Patienten ersichtlich. Der Zeitpunkt des Todes ist in 67 Fällen bekannt, während er bei 19 Kranken unbekannt blieb. Der postoperative Krankheitsverlauf von weiteren 16 Patienten ist nicht bekannt, da diese aus anderen Krankenanstalten nur zur Spickung selbst überwiesen wurden und unmittelbar danach dorthin zurückkehrten.

Als Vergleichsmaßstab zur Beurteilung des Einflusses der Hypophysenspickung auf die Überlebensdauer wurden 534 Fälle von metastasierendem Mammakarzinom herangezogen, die in den Jahren 1946 - 58 in der Strahlenklinik der FU Berlin sowohl behandelt, als auch statistisch erfaßt worden waren und deren Todesdatum durchweg bekannt war. Die Einheitlichkeit des Patientengutes resultiert aus der Angabe, daß es sich ohne Ausnahme um weibliche Kranke mit einem Mammakarzinom handelte, die nach erwiesener Metastasierung schließlich einer gleichen Therapie - der Hypophysenspickung mit Au¹⁹⁸ - zugeführt wurden. Als Ausgangspunkt der Beobachtungszeit wurde der Beginn der Primärbehandlung gewählt. Da das dominierende Grundleiden mit seinen Folgen - Metastasen

und Tumorkachexie - nicht in jedem Fall die unmittelbare Todesursache darstellt, sondern interkurrente Erkrankungen schicksalsbestimmend hinzukommen, wird hier nach der für die statistischen Erhebungen ungünstigsten Möglichkeit verfahren, in dem alle interkurrent und unbekannt Verstorbenen den Toten aus Krebsursachen hinzugezählt werden.

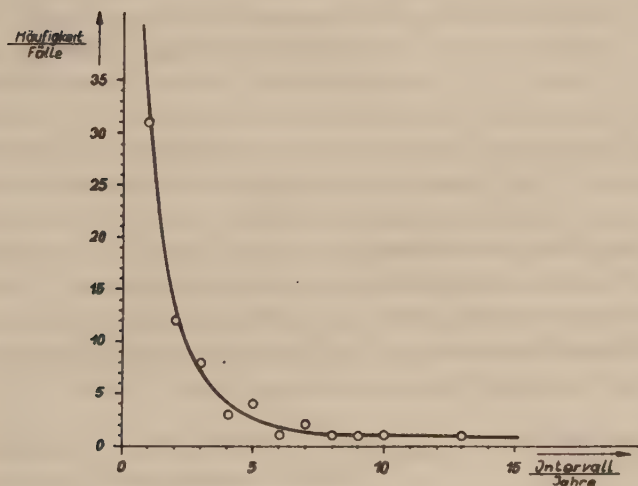
Auch in Hinsicht auf die vorhergehenden Therapiemaßnahmen kann das vorliegende Krankengut als relativ einheitlich bezeichnet werden. Bevor die Patienten hypophysengespickt wurden, haben sich bis auf eine Minderheit alle einer Radikaloperation der betroffenen Mamma als Primärbehandlung unterzogen, meist in Kombination mit einer Röntgenvor- und/oder-nachbestrahlung. Fast ebenso durchgehend wurde eine Therapie mit heterologen Hormonen durchgeführt und die ersten auftretenden Metastasen wurden mit einer Röntgenbestrahlung angegangen, selten mit einer Tele-Co⁶⁰-Therapie. In vielen Fällen wurden zusätzlich Zystostatica angewandt. Das Durchschnittsalter betrug 49,4 Jahre. Zwei der hypophysengespickten Patienten überlebten zur Zeit der Niederschrift dieser Arbeit.

Das nachfolgende Säulendiagramm zeigt die Altersverteilung des hypophysengespickten Patientengutes zum Zeitpunkt der primären Tumorerkrankung:



Dieser graphischen Darstellung ist eine Häufung der Erkrankung zwischen dem vierzigsten und sechzigsten Lebensjahr zu ersehen. Auch bei kritischer Berücksichtigung der altersentsprechenden Absterbequoten der nicht erkrankten Durchschnittsbevölkerung und dem Hinweis, daß in unserem Krankengut der Auswertung bis zum fünfunddreißigsten Lebensjahr bzw. in denen vom fünfundsechzigsten an gerechneten nur insgesamt 7 Patienten zugrunde gelegt werden konnten, bleibt diese Aussage zutreffend.

Der folgende Kurvenverlauf veranschaulicht die Beziehungen von Intervalldauer bis zur erwiesenen Metastasierung und jeweiliger Anzahl der Kranken:



Fast 50 % aller Patienten wiesen bereits ein Jahr nach dem Beginn der Krebserkrankung eine Tumorabsiedlung auf, während nach fünfjähriger Überlebensdauer nur noch rund 11 % metastasenfrei waren.

12a. Zunächst sollen hier die Therapiefolge, d.h. die "Besserungen" interessieren. Um von der notwendig subjektiven Definition dieses Begriffes zu einem allgemeinverbindlichen Kriterium zu kommen, folgen wir der Begriffsbestimmung von (23) bzw. (36):

- Objektive Besserung: Metastasenremission oder - stillstand für mindestens 3 Monate, welche röntgenologisch verifizierbar sein muß.
- Subjektive Besserung: Schwinden der Schmerzen ohne Rückgang der Metastasen mit deutlicher Hebung des Allgemeinbefindens.

Der Begriff der "fraglichen Besserung" wurde hier nicht verwandt. Oben gegebene Definitionen wurden auch der folgenden Auswertung zugrunde gelegt zur Differenzierung von objektiver Besserung (stets mit röntgenologischer Verifikation, nur bei lokalen Metastasen visuell oder palpatorisch) und subjektiv empfundenem und mitgeteiltem Behandlungsergebnis. Das subjektive Ergebnis wurde nochmals unterteilt in vier Kategorien:

- Beschwerdefrei: Die Schmerzen sind fast vollständig geschwunden; bettlägerige Patienten können wieder gehen; euphorische bzw. normale Stimmungslage.

Gebessert:	Die Patienten geben eine Minderung ihrer bisherigen Beschwerden an, die jedoch andauern.
Unverändert:	Die Kontinuität der Beschwerden läßt keine therapeutische Beeinflussung durch die Hypophysenspaltung erkennen.
Verschlechtert:	Zunahme der Klagen des Kranken als offensichtliche Behandlungsfolge.

Diese Unterscheidung wird zum ersten gerechtfertigt durch die manchmal zu beobachtende Gleichzeitigkeit von objektiver Besserung und subjektivem 'unverändert' bzw. bei deutlicher subjektiver Besserung neben röntgenologisch belegbarer Metastasenprogredienz. Da andererseits aus den Ergebnissen anderer Autoren bereits die quantitative Dominanz der subjektiven gegenüber den objektiven Erfolgen bekannt war, erscheint eine genauere Nuancierung der subjektiven Prozentangaben sinnvoll.

Tabelle 1 gibt die Ergebnisse von 88 hypophysengespickten Patienten wieder (da eine Patientin zweimal gespickt wurde und das Ergebnis jeder einzelnen Spickung interessierte, wurde den Berechnungen die Zahl 89 = 100% zugrunde gelegt):

Tab. I	Gesamtzahl	%	Subjektiver Therapieerfolg (%)
Beschwerdefrei	10	11,2	} 61,8
Gebessert	45	50,6	
Unverändert	20	22,5	
Verschlechtert	3	3,4	
Nicht verwertbar	11	12,3	
Summe	89	100,0	

Von den 89 Hypophysenspickungen konnte eine objektive Remission in 10 Fällen erreicht werden (= 11,2 %). Sie resultierten aus der Besserung von 6 Knochenmetastasen, 3 Fällen von Pleuritis carcinomatosa und einem Lokalrezidiv. In Tab. I sind sämtliche subjektiven Spickungsergebnisse erfaßt, also auch die der Patienten, bei denen objektive Besserungen beobachtet wurden. Da nun in der Literatur die subjektiven Folgen der Hypophysenspickung bei Patienten mit objektiv faßbaren positiven Behandlungsergebnissen unter den "subjektiven Erfolgen" nicht geführt werden, gibt Tab. II die in der Weise modifizierten Angaben der Tab. I wieder, um einen Vergleich mit den Zahlenangaben anderer Autoren zu ermöglichen. (89 Spickungen = 100 %)

Tab. II	Gesamtzahl	%	Subjektiver Therapieerfolg (%)
Beschwerdefrei	8	10,1	) 60,7
Gebessert	40	50,6	
Unverändert	17	21,5	
Verschlechtert	3	3,7	
Nicht verwertbar	11	13,9	
Summe	79	99,8	

Aus Gründen der Anschaulichkeit und der Interpretation werden einige Ergebnisse aus dem Schrifttum mit denen von Tab. II in einer Tabelle zusammengefaßt (Tab. III). Es wurden nur Prozentangaben verwendet und soweit diese nicht gegeben waren, wurden die interessierenden Zahlenangaben anhand der gegebenen Gesamtzahl prozentual umgerechnet:

Tab. III	BURIAN (15)	KLAR (23)	FU Bln.
Objektiv	16,1	15,7	<u>11,2</u>
Gebessert	28,6	29,0	60,7
Fraglich	10,7	11,3	
Ohne Erfolg	44,6	22,6	25,2
Nicht verwertbar		21,4	13,9
Summe	100,0	100,0	99,8

Während sich die objektiven Therapieresultate relativ gleichen, liegen die subjektiven Erfolge unserer Statistik höher als die der Vergleichsautoren. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß es die "fragliche Besserung" in unserer Statistik nicht gibt, sondern stets eine genauere Klassifizierung dieser Grenzfälle vorgenommen und sie so zum Teil der Rubrik "gebessert" und zum anderen Teil der Sparte "unverändert" zugezählt wurden.

(7) vertraten die Ansicht, Lungenmetastasen seien kaum beeinflusbar und die Erfolgchancen einer Hypophysenspicklung dürften gering ausfallen.

(32) sahen ebenfalls keine eindeutigen Erfolge bei visceralen Metastasen und deuteten eher eine iatrogene Beschleunigung der pulmonalen Prozesse an. Beide Forschergruppen konnten jedoch nur ein kleineres Krankengut auswerten (7 bzw. 28 Patienten, von denen zudem wohl nur ein Teil pulmonale Tumorabsiedlungen aufwies).

Um diese Aussagen zu prüfen, wurden in der folgenden Untersuchung aus dem eigenen Krankengut alle Fälle erwiesener pulmonaler Metastasierung und deren Spickungsergebnis tabellarisch zusammengefaßt (Tab. IV). Unter

den 88 hypophysengespickten Patienten befanden sich 40 derartige Krankheitsfälle (= 100 %):

Tab. IV:	Gesamtzahl	%	Subjektiver Therapieerfolg (%)
Beschwerdefrei	1	2,5	) 55,0
Gebessert	21	52,5	
Unverändert	14	35,0	
Verschlechtert	1	2,5	
Nicht verwertbar	3	7,5	
Summe	40	100,0	

Den oben zitierten Autoren muß nach diesen Erhebungen also in einer Hinsicht begegnet werden, da nach Tab. IV ein subjektiver Therapieerfolg in 55 % der Fälle einer subjektiven Verschlechterung von nur 2,5 % gegenüber steht. Diese Zahlen sprechen bei einem a priori palliativen Eingriff doch sehr für dessen Brauchbarkeit. Es kann andererseits den Autoren beigespflichtet werden, wenn die Rate objektiver Remissionen nach der Spickung betrachtet wird. Unterden 40 Tumorträgerinnen mit pulmonalen Metastasen wurden nur 3 Fälle objektiver Remission gesehen (= 7,5 %), wobei es sich stets um eine Pleuritis carcinomatosa handelte, die einen objektiv erfaßten Rückgang ihrer Symptomatik zeigte. Durch (23) wurde ebenfalls auf die seltenen Remissionen von Organmetastasen hingewiesen.

- 12b. Die folgende Aufstellung zeigt die Komplikationen, die bei dem eigenen Patientengut auftraten und deren Häufigkeit:

Liquorfistel (passager)	: 9	Fälle	= 10,1 %
Diabetes insipidus	: 3	"	= 3,4 %
Postoperative Blutung in die Orbita	: 3	"	= 3,4 %
Operationsmortalität	: 1	"	= 1,1 %
Meningitis	: 2	"	= 2,2 %
Andere neurolog-Kompl.	: 4	"	= 4,4 %
Ophthalmologische Kompl.	: 4	"	= 4,4 %

Tab. V stellt die Komplikationshäufigkeit einiger Literaturangaben über die Hypophysenspicken zusammen. Die Zahlenangaben entsprechen wieder dem prozentualen Anteil am Gesamtpatientengut.

Tab.V: BECKER BAUER MEWISSEN BEHRINGER BURIAN JURET FU.BI.
(6) (5) (27) (8) (7) (15) (27)

Komplikationen

Liquorfistel	4,2	/	2,4	5,6	/	/	10,1
Diab.insip.	5,6	/	/	/	/	/	3,4
Diab.mell.	/	/	7,0	/	/	/	/
Op-Mortalität	0,7	0,25	5,8	0,25	/	/	1,1
Visusschäden	/	/	7,0	/	/	6,8	4,4
And.neur.Kpl.	/	/	/	/	/	31,0	3,3

Ein Nasenbluten stellt eine kurz dauernd stärkere Blutung nach der Operation dar und steht in kurzer Zeit spontan.

Die meisten der auftretenden Liquorfisteln sind vorübergehend und sistieren spontan. Nur wenige dauern als Liquorrhoe bis zum Tode an. Als Behandlungsmaßnahme besteht die Möglichkeit des operativen Verschlusses. An unseren Fällen konnten wir keine persistierende Li-

quorffistel beobachten.

Ein postoperativer Diabetes insipidus ist therapeutisch gut beherrschbar und sistiert spätestens nach einigen Monaten.

Die Komplikation eines Diabetes mellitus, wie sie (6) mehrfach sahen, weist unser Patientengut nicht auf.

In den beiden Fällen, in denen unser Krankengut eine Meningitis aufwies, trat diese etwa einen Monat nach der Spickung auf und wurde Todesursache. (32) empfehlen hormonelle Substitutionen von 25 mgr Cortison pro Tag, um einen Schutz gegen interkurrente Infektionen (Meningitis!) Stress-Situation, Erbrechen und postoperative Schwäche zu haben.

Die Orbitalhämatome als Folge der Sellapunktion, wobei sich in einem Falle eine passagere Protrusio bulbi ergab, resorbierten sich spontan und komplikationslos.

Die Operationsmortalität betrug nach unserer Statistik 1,1 %. Von allen hypophysengespickten Patienten unserer Klinik starb einer als Operationsfolge. Es handelte sich um eine 47-jährige Frau, bei der trotz sehr schlechtem Allgemeinzustand der Eingriff riskiert wurde.

Sie starb 1 1/2 Stunden nach der Spickung an akutem Herzversagen.

Die neurologischen und ophthalmologischen Komplikationen sollen hier ausführlicher abgehandelt werden, da auffällt, daß eine Beziehung zwischen Dosis und Komplikationshäufigkeit besteht. Die niedrigste Radioaktivitätsmenge betrug 36 mCi und die höchste 60 mCi.

Die neurologischen Komplikationen waren insgesamt vorübergehend und traten an Patienten auf, die mit Seeds einer mittleren Radioaktivität (36-40 mCi) gespickt worden waren. Bei einem von ihnen resultierte eine Parese des M. rect. sup. dex., während bei einem anderen Patienten eine temporäre Okkulomotoriusparese links neben einer Trigeminalalteration bestand, die sich in einem abgeschwächten Cornealreflex kundtat.

(2) berichteten über ähnliche neurologische Folgeerscheinungen bei Spickungen (auch mit Y^{90}) von weniger als 40 mCi.

Zwei Kranke wiesen eine deutliche postoperative Wesensveränderung auf, wobei in einem Fall der dringende Verdacht einer cerebralen Metastasierung bestand. (Diese Wesensveränderungen bestanden nicht in besonders ausgeprägten Euphorien.)

Vier Patienten unseres Krankengutes zeigten ophthalmologische Komplikationen. Hier werden die Dosisbeziehungen recht deutlich. Von zwei Kranken, die mit je 40 mCi gespickt worden waren, wies eine Patientin eine geringgradige Gesichtsfeldeinschränkung rechts auf und die andere eine Anisokorie links. Beide Erscheinungen normalisierten sich wieder. Zwei weitere Kranke wurden mit einer Gesamtaktivität von 60 mCi behandelt und ihre Schäden waren sehr gravierend: In einem Falle resultierte eine temporäre Hemianopsie rechts neben einer linksseitigen Amaurose, während es bei der anderen Patientin über eine Amaurose links auch zur Erblindung des rechten Auges kam. Der letztere Fall wird hier wegen einer Veröffentlichung von Kricke (24) interessant und soll daher genauer abgehandelt werden:

Im November 1961 fand die Hypophysenspückung statt. Die Patientin wurde als objektiv gebessert entlassen. Drei Seeds à 20 mCi waren in die Hypophyse implantiert worden. Zunehmend begann dann die Sehkraft des linken Auges nachzulassen. Im Oktober 1962 wurde eine neurochirurgische Operation durchgeführt, um eventuell vorhandene Adhäsivprozesse zu lösen. Der linke Opticus erwies sich als hochgradig atrophiert. Wenige Tage nach diesem Eingriff erblindete auch das rechte Auge. Da Adhäsivprozesse nicht gefunden wurden vermutete man, daß Strahlenschäden direkt und eine strahlungsbedingte Thrombosierung der versorgenden Gefäße die Opticusatrophie verursacht hätten. Im Januar 1964 verstarb die Patientin. Durch diese vermutete Genese gewinnt die Arbeit von KRICKE (24) an praktischer Bedeutung, da der Verfasser bei gefäßnaher Lage der Seeds eindeutig pathologische Arterienwandveränderungen (A. car. comm.), besonders des Media-Abschnittes, feststellte. Er konnte dabei noch in keinem Fall eine klinisch manifeste Komplikation aufgrund dieser Veränderungen feststellen. KRICKE empfahl jedoch, 30 mCi Gesamtdosis nicht zu überschreiten.

Die Visusschäden werden in der Literatur zahlenmäßig unterschiedlich angegeben. (27) sahen eine Sehstörung, ließen aber die Frage einer eventuellen cerebralen Metastasierung offen. Bei unseren ophthalmologischen Komplikationen bestand in keinem Fall der Verdacht auf Hirnmetastasen. (2) berichten über zwei Opticusschäden unter 30 Patienten bei applizierten Gesamtaktivitäten zwischen 45 und 60 mCi. Dagegen sehen (36) bei 200 Patienten nicht eine Opticusbeeinträchtigung.

Da der Punktionsweg den Sehnerv nicht berührt, lassen diese Unterschiede an zwei Möglichkeiten denken, die ursächlich verantwortlich sind: Zum einen quantitativ

differente Gesamtaktivitäten. Aus unserem Patientengut konnte das an einem Fall demonstriert werden. Komplikationen dieser Genese können gemindert werden durch Vermeidung hoher Strahlendosen, die zudem zur Herbeiführung eines befriedigenden Behandlungsergebnisses nicht notwendig sind (8, 25, 36). Zum anderen die Lage der Seeds im Sellacavum. Es wird nochmals auf die Empfehlungen von (8, 39) verwiesen, wie sie betreffs der Lage der Seeds im Türkensattel anlässlich der Schilderung der Spickungstechnik BAUER's gegeben wurden.

13. Es interessiert nunmehr die Frage, ob Beziehungen zwischen dem Erfolg der Hypophysenspückung mit Au¹⁹⁸ und der Überlebensdauer der behandelten Patienten bestehen. Bei dieser Fragestellung umfaßte der Begriff 'Überlebensdauer' den zeitlichen Abstand zwischen Spückung und Todesdatum.

Tabelle IV gibt diese Überlebensdauer (in Monaten) in Relation zu den bekannten Unterteilungen des subjektiven Spückungsergebnisses. In dieser Tabelle sind die objektiven Besserungen mitenthalten, da auch sie einen unterschiedlichen subjektiven Aspekt zeigen.

Tabelle VI

Intervall
Spückung bis Tod
(Monate)

Beschwerdefrei	14
Gebessert	7,4
Unverändert	5,9
Verschlechtert	5,3
Nicht verwertbar	2

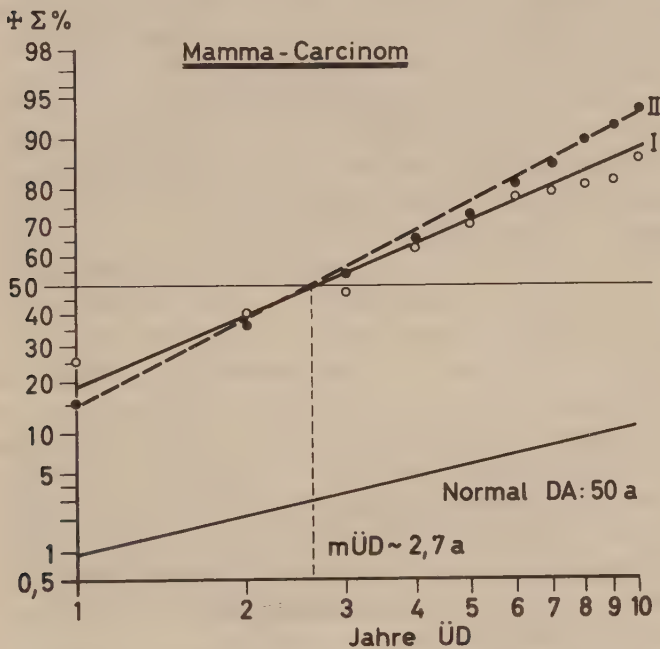
Die Zahlenwerte lassen ersehen, daß die Patienten mit den günstigsten subjektiven Ergebnissen auch durch - durchschnittlich die größte Überlebensdauer haben. Werden die Kranken mit objektiven Remissionen isoliert ausgewertet, so beträgt ihre Überlebensdauer durchschnittlich 15 Monate, ein Ergebnis, welches die Resultate von Tab. VI untermauert.

14. Die abschließende graphische Darstellung soll die Frage:

Hat die Hypophysenspöckung mit Radiogold hinsichtlich der Überlebensdauer von Mammarkarzinompatienten einen Wert? untersuchen. In dieser Fragestellung ist mit dem Begriff 'Überlebensdauer' der Zeitraum von Beginn der Primärbehandlung des Mammarkarzinoms bis zum Zeitpunkt des Ablebens gemeint. Erstrebenswert betrifft dieser Untersuchung ist hier nur eine statistische Methode, welche über die errechneten Punkte hinaus, die dem graphischen Abbild zugrunde liegen, zu einem beliebig gewünschten Zeitpunkt aus dem Verlauf der graphischen Darstellung heraus fundiert Ausagbares ersehen läßt.

BOAG (10, 11) legte an Hand ausgewerteter Krebstodesfälle dar, daß deren Überlebenszeiten einer Normalverteilung nach GAUSS entsprachen. Wurde die Funktion zwischen Prozentsatz der Verstorbenen und der Überlebenszeit in das Wahrscheinlichkeitsnetz II übertragen (deren Ordinate gemäß dem GAUSSCHEN Integral gebildet wird, während die Abszisse logarithmisch unterteilt ist), so ergibt sich eine durch Interpolation gezeichnete Gerade, welche die Prognose zu einem beliebigen Zeitpunkt aus dem graphischen Verlauf ablesen läßt. Voraussetzung für die Treffsicherheit der Aussage ist die Auswahl möglichst einheitlich gelagerter Ausgangsfälle. Es liegt im Prinzip dieser Darstellungsmethode, auch die Auswertung eines kleineren Kran-

kengutes gültig zuzulassen. Verschiedene Therapieverfahren lassen sich somit bei einheitlichem Patientengut vergleichen. Die nachstehende graphische Darstellung nach der Methode BOAG's **verdeutlicht** nun den Effekt der Hypophysenspückung auf die Überlebensdauer bei metastasierendem Mammakarzinom verglichen mit einem Krankengut, welches diesem Eingriff nicht unterworfen worden war:



In der Darstellung zeigt die Kurve I die Auswertung des hypophysengespückten Patientengutes und Kurve II das nicht gespückte Vergleichskrankengut. Da es sich in beiden

Fällen um die graphische Darstellung der Absterbe- (bzw. Überlebens-) rate von Krebskranken mit einem Durchschnittsalter von etwa 50 Jahren handelt, wird ihnen graphisch die Absterbequote der normalen Durchschnittsbevölkerung gleichen Alters gegenübergestellt.

Die durch Interpolation gewonnene Grade der hypophysengeschickten Patienten (Kurve I) zeigt gegenüber der Kontrollgruppe (Kurve II) einen geringen Anstieg. Die mittlere Überlebensdauer (mÜD), d.h. der Zeitpunkt, an dem noch 50 % der Patienten überlebten bzw. schon gestorben waren, ist fast mit dem Schnittpunkt des graphischen Vergleichs (Kurve II) gegeben. Die mÜD beträgt in beiden Fällen ungefähr 2,7 Jahre. Erst von diesem Zeitpunkt an zeigt die Hypophysenspaltung den graphisch sichtbaren Einfluß hinsichtlich einer Verlängerung der Überlebenszeit (Kurve I). Dieser Effekt ist gering und um ihn graphisch darstellen zu können, müssen bereits die Hälfte der so behandelten Patienten gestorben sein. Ein Einwand gegen die Signifikanz dieser Lebensverlängerung ist die Auswahl der Kranken, die der Hypophysenspaltung zugeführt worden.

Letztlich eine subjektive Entscheidung, da eine strenge Indikation nicht besteht und methodisch nach dem Prinzip entsprechend angelegter alternierender Reihen nicht verfahren wurde. Gegenüber dem Bestehen dieser Verlängerung der Überlebensdauer liegt der Wert der Hypophysenspaltung überwiegend im subjektiven Therapieerfolg, der seinerseits jedoch eindeutig ist.

Die objektiven Tumorsymptome zeigen bestenfalls für Monate einen Wachstumstillstand, um dann wieder progredient zu werden. Auch die beobachteten objektiv faßbaren Metastasenremissionen sind überwiegend passager. Wenn die

subjektiven Erfolge betrachtet werden - monatelang Bettlägerige können mitunter ohne Unterstützung Treppen steigen; permanente Metastasenschmerzen bessern sich oft schlagartig oder schwinden gar; eine verklärende euphorische Stimmungslage ist häufig zu beobachten - , so ist die Hypophysenspückung bei entsprechender Indikation durchaus angezeigt. Daß es auch Therapieversager gibt (Unverändert = 19,1 % ; Verschlechterung = 3,4 %) muß erwähnt werden. Erinnert man sich jedoch des Zustandes, in dem die Patienten zur Spückung kamen, erscheint das Ausmaß dieser Therapieversager gering. BAUER und Mitarbeiter wiesen auf Operationsmortalität von praktisch Null (0,25%) hin (5). Unsere Mortalitätsquote liegt mit 1,1 % etwas höher. Wir mußten einen Todesfall verzeichnen, der nach der Spückung einer Kranken im praktisch präfinalen Zustand eintrat. Bei dem zahlenmäßig geringen Krankengut unserer Klinik ließ dieser eine Todesfall die Operationsmortalität so hoch werden.

15. Im vorgehenden wurde der Einfluß einer Hypophysenspückung auf die Überlebenszeit von Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom untersucht. Das wirft die Frage auf, welche Faktoren überhaupt auf die Überlebensdauer dieser Kranken einwirken. Akzidentelle Wirkursachen lassen sich von denen im Wesen der Erkrankung selbstliegenden trennen. Letztere sind individuell und bestimmen determinierend die Überlebensdauer. Der Einfluß des Alters der Patienten ist so oft und mit so differenten Ergebnissen untersucht worden, daß darauf einzugehen den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde.
- Die Tumorphistologie ist ein weiterer Faktor , welcher die Überlebenszeit der Kranken beeinflusst.
- Karzinome mit hochgradiger Zellpolymorphie und zahlrei-

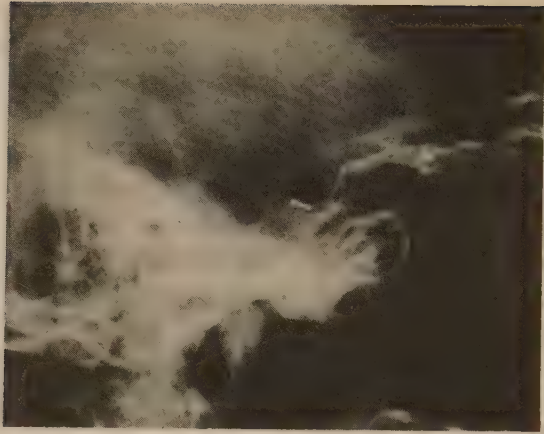


Abb. 1: Lage der Seeds im seitlichen Strahlengang

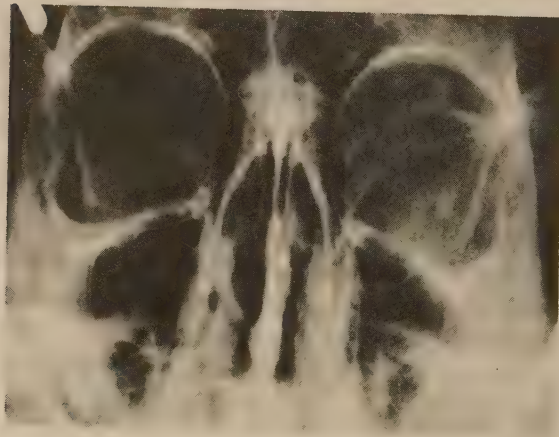


Abb. 2: Lage der Seeds im a.p. - Strahlenverlauf

Abb. 3 zeigt die röntgenologischen Befunde der linken Thoraxseite kurz nach der Spickung (li. Bildhälfte) und in der Kontrolle zwei Monate später (re. Bildhälfte), aus der ein deutlicher Rückgang des Pleuraergusses ersichtlich ist.

Abb. 3:



18.4.1963

7.6.1963

In Abb. 4 wird die Recalzifizierung der osteoklastischen WS-Metastasen im Vergleich zum Vorbefund (Abb. 5) deutlich.

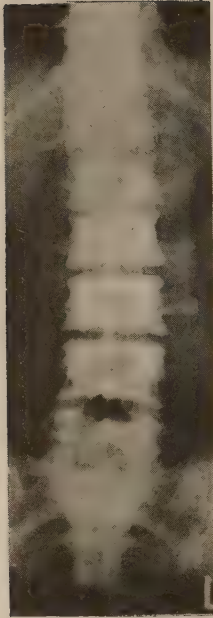


Abb. 4: 2.10.63

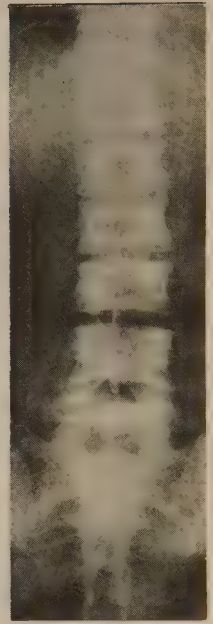


Abb. 5: 7.6.63

Unter den Zeichen der respiratorischen Insuffizienz
kam die Patientin am 18.12.64 ad exitum.

ZUSAMMENFASSUNG

=====

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Ergebnisse der Hypophysenspückung mit Radiogold bei metastasierendem Mammakarzinom. Der Wert der Hypophysenspückung liegt überwiegend im subjektiven Therapieerfolg. Auch bei pulmonaler Metastasierung ist das subjektive Resultat befriedigend bei wenigen objektiven Remissionen. Die Erfolge und Komplikationen werden mit Angaben im Schrifttum verglichen. Hinsichtlich der ophthalmologischen Komplikationen werden Dosisbeziehungen deutlich. Die Hypophysenspückung zeigt einen geringfügig fördernden Einfluß auf die Überlebensdauer der Patienten. Abschließend wird auf die prognostisch entscheidenden Faktoren für das Mammakarzinom verwiesen und an Hand von Röntgenbildern über einen Fall berichtet.

L I T E R A T U R

=====

1. Bauer, K.H. Das Krebsproblem
Springer-Verlag, 2.Aufl. S. 705
2. Bauer, K.H. Zur Technik der Hypophysenausschaltung durch perkutane Implantation von radioaktivem Gold in die Sella turcica
Langenb. Archiv. klin. Chir., 295, 1960, S. 162-164
3. Bauer, K.H. Die chirurgische Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms im Stadium der ausgedehnten Metastasierung.
Der Krebsarzt, 14, 1959, S.508-509
4. Bauer, K.H. Über die Hypophysenausschaltung bei inkurablen Krebsfällen mit Hilfe perkutaner, intrasellärer Implantation von radioaktivem Gold.
Langenb. Arch. klin.Chirur.284, 1956, S. 438-445
5. Bauer, K.H. Zur Technik der perkutanen Hypophysenausschaltung durch radioaktives Gold.
Der Chirurg., 29, 1959 , S. 145-148
6. Becker, J.
Scheer, K.E. Die Hypophysenausschaltung bei fortgeschrittenem Karzinom.
Strahlenforschung und Krebsbehandlung 43, 1951, S. 130-136
7. Behringer, A.
Burian, K.
Ellegast, H.
Frischauf, H. Erfahrungen mit den verschiedenen Methoden der Hypophysenausschaltung.
Mschr. Ohrenheilk., 96, 1962, S. 161-165

8. Behringer, A. Die Erfahrungen mit der partiellen Hypophysenausschaltung
Burian, K. Wien, klin. Wschr., 72, 1960,
Ellegast, H. S. 861-867
Frey, R.G.
Frischauf, H.
Zeitlhofer, J.
9. Berndt, H. Einfluß des Alters auf die Prognose des Mammakarzinoms
Friedrichs, W. Der Chirurg, 32, 1961, S.401-405
Gertich, J.
Schwarz, H.
10. Boag, J.W. The presentation and analysis of the results of radiotherapy,
Brit. J. Radiol. 21, 1948,
S. 128-138; S. 189-203
11. Boag, J.W. Statistical aspects of planning clinical experiments in cancer
Arta radiol. Stockholm, 54, 1960,
S. 289-295
12. Boesen, E. Further experiences with hypophysectomy in advanced breast cancer
Smith, E.J.R. Brit. med. J., 2, 1961, S. 790-793
Baron, D.N.
13. Bütow, E. Hypophysenausschaltung bei metastasierendem Mammakarzinom.
Inauguraldissertation Med.Fak. Fu. Berlin (60)
14. Bütow, E. Die Implantation von Au¹⁹⁸ in die Hypophyse bei metastasierendem Mammakarzinom.
Kulpe, W. Münch.med.Wschr., 103, 1961,
S. 309-312
15. Burian, K. Technik, Indikation und Erfahrung bei partieller Hypophysenausschaltung
Behringer, A. Z. Laryng. Stuttgart, 40, 1961,
Ellegast, H. S. 186-196
Frischauf, H.
16. Frager, C.A. Selection of patients with metastatic breast cancer for hypophysectomy (symposium)
Surg. Clin. N.America; 42, 1962,
S. 701-707

17. Frey, E.
Cocchi, U. Die perkutane Hypophysenspückung mit Radiogoldseeds bei metastasierendem Mamma- und Prostatakarzinom
Schweiz. med. Wschr., 89, 1959, S. 652-656
18. Gerstenberg, E. Die Wachstumsrate maligner Tumoren
Münch. med. Wschr., 106, 1964, S. 670-674
19. Gerstenberg, E. Die Tumorverdopplungszeit, ihre röntgenologische Bestimmung und ihre Bedeutung für die Röntgen-diagnostik.
Fortschr. Röntgenstr., 101, 1964, S. 39 - 46
20. Hamberger, C.A.
Hammer, C.
Norlen, G.
Sjögren, B. Transantrosphenoidal hypophysectomy
Arch. Otolaryng., 74, 1961, S. 2-8
21. Hickey, R.C.
Fry, W.J.
Meyers, R.
Fry, F.
Bradbury, J.T.
Eggleston, R.C. Ultrasound irradiation of the hypophysis in disseminated breast cancer
Amer. J. Roentgenol., 89, 1963, S. 71 - 77
22. Juret, P.
Hayen, M. L'implantation de matériel radio-actif intrahypophysaire (198 Au et 90 Y) dans les cancers du sein métastatiques
Rev. franç. Et chir. biol. 6, 1961, S. 19-34
23. Klar, E. Bericht über 456 Hypophysenaus-schaltungen (472 Eingriffe) mittels Elektrokoagulation bzw. Radio-Gold-Implantation auf "percutanem, paranasalem Wege"
Langenb. Arch. klin. Chir., 294, 1960, S. 497-510
24. Kricke, E. Strahlenschäden der A.car.int. nach Radioholdimplantationen in die Hypophyse.
Brun's Beitr. klin. Chir., 203, S. 311 - 322

25. Krokowski, E. Betrachtung zur Dynamik des Geschwulstwachstums
Krebsforschung und Krebsbekämpfung, 5
S. 189-192
26. Kunz, W. Züricher Erfolgsstatistik bei 316
Gesichtsschädeldmalignomen nach
neueren Darstellungsmethoden.
Inauguraldissertation, Verl.
P.G. Keller, Winterthur (63)
27. Méwissen, D.J. Results of pituitary ablation by
Malaise, E.P. insertion of radiogold seeds in
Desaive, P.L. advanced cancer patients
Tumori, 48, 1962, S. 213-221
28. Oeser, H. Strahlenbehandlung der Geschwül-
ste Urban u. Schwarzenberg, 1956
29. Oeser, H. Wert und Ergebnisse bei der zu-
Albrecht, A. sätzlichen Strahlenanwendung bei
chirurgisch behandeltem Mamma-
karzinom
Fortschr. Röntgenstr., 101, 1964,
S. 410-416
30. Oeser, H. Operation und/oder Bestrahlung
Albrecht, A. zur Behandlung des Mammakarzi-
noms.
Langenb. Arch. klin. Chir., ,
311, 1965, S. 1-11
31. Oeser, H. Die Bedeutung der Verdopplungs-
Krokowski, E. zeit von Tumoren für die Krebs-
Gerstenberg, E. bekämpfung
Münch. med. Wschr., 106, 1964,
S. 675-679
32. Penzholz, H. Indikation und Komplikationen der
Schlungbaum, W. Radiogoldimplantation in die
Hypophyse
Sonderband zur Strahlentherapie
43, S. 145-156
33. Ruf, H. Zur Behandlung von Hirntumoren
Hellriegel, W. und metastasierenden Geschwülsten
durch radioaktives Gold
Strahlentherapie, 106, 1958,
S. 123-126
34. Russel, D.S. Effects of dividing the pituitary
stalk in man Laucet, London I,
1956, S. 466-468

35. Saegesser, M. Spezielle chirurgische Therapie, 1959, 6. Auflage. Verlag H. Huber, Bern u. Stuttgart S. 186, S. 182
36. Scheer, K.E.
Klar, E. Die radiologische Hypophysenausschaltung durch Implantation von Au¹⁹⁸
Radioaktive Isotope in Klin. u. Forsch. 3, 1958, S. 262-269
37. Scheer, K.E.
Gudden, F.
Beckerus, M. Gesichtspunkte zur Wahl der Radiosotope für die radiologische Hypophysenausschaltung Nuclear Medicine, 1, 1961, S. 91 - 100
38. Schermuly, W.
Solth, K.
Weber, R. Die Metastasierungsfolge des Brustkrebses
Strahlentherapie, 115, 1961, S. 265-282
39. Schnepfer, E.
Wübbel, B. Radiologische Gesichtspunkte zur Hypophysenausschaltung bei Behandlung hormonabhängiger Carcinome
Strahlentherapie, 114, 1961, S. 19-27
40. Vollenberg, Dissertation in Vorb.
41. Young, S. Pituitary necrosis due to implants of radioactive gold and yttrium
Lance, I, 1957, S. 548-551

L e b e n s l a u f

=====

Als Sohn des Arztes Dr. Erhard Schuchardt und seiner Ehefrau Ursula, geb. Fricke, wurde ich, Ernst Schuchardt am 7. August 1939 zu Berlin geboren.

Nachdem ich 1957 an der Oberschule Köpenick das Abitur bestand, erlangte ich 1958 in Westberlin die Anerkennung dieses Reifezeugnisses. Vom Wintersemester 1958/59 an begann ich an der Freien Universität Berlin Medizin zu studieren und schloß das Studium im Sommersemester 1964 mit bestandenem Staatsexamen ab. Seitdem befinde ich mich in der Ausbildung als Medizinalassistent.

